

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

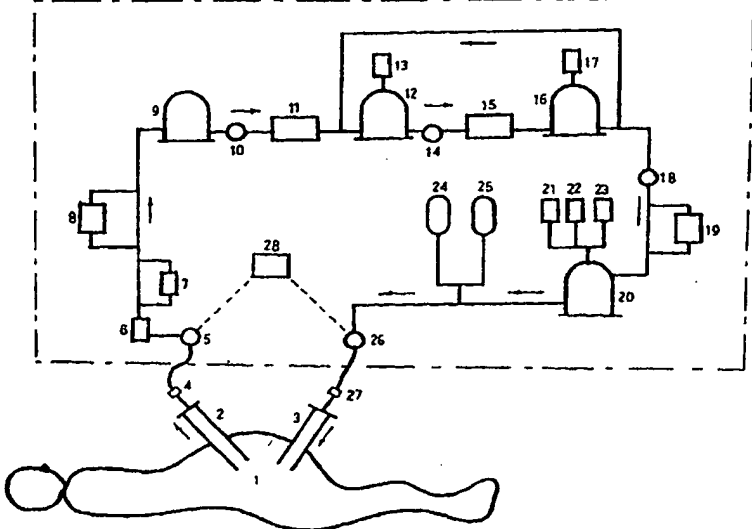
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61M 1/28	A1	(11) 国際公開番号 WO97/47337 (43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01950</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月9日(09.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/150930 1996年6月12日(12.06.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エイエスエイ産業株式会社(A.S.A. SANGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒285 千葉県佐倉市八幡台1丁目4番8号 Chiba, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 酒井 旭(SAKAI, Asahi)(JP/JP) 〒285 千葉県佐倉市八幡台1丁目4番8号 エイエスエイ産業株式会社内 Chiba, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 柳澤孝成(YANAGISAWA, Yoshinari) 〒113 東京都文京区湯島2丁目16番9号 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, KR, NO, NZ, SG, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: METHOD FOR RECOVERING AND REGENERATING PERITONEAL DIALYZATE, APPARATUS THEREFOR, AND ATTACHMENTS THEREOF</p> <p>(54) 発明の名称 腹膜透析液の回収・再生方法並びにそのための処理装置及び付属器具</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for regenerating a peritoneal dialyzate employed in peritoneal dialysis for treating renal insufficiency and recovered therefrom and an apparatus and its attachments thereof to be used therefor. To circulate and reuse a peritoneal dialyzate with the use of the plasma proteins of a patient himself as a colloidal osmotic agent, the discharged peritoneal dialyzate is sanitarily recovered and uremigenic factors are eliminated therefrom without denaturing the plasma proteins. At the same time, its osmotic pressure is elevated and the dialyzate is regenerated as a physiologically efficacious and safe peritoneal dialyzate in the following manner. By using a semipermeable membrane having an appropriate inhibitory fractional molecular weight, the recovered peritoneal dialyzate is concentrated to such an extent that the plasma proteins contained therein are not denatured and then diluted with a physiologically efficacious electrolyte solution. By repeating these procedures, uremigenic factors are filtered off and the excessive moisture is also removed therefrom to thereby elevate the osmotic pressure of the dialyzate. If needed, useful components such as electrolytes or amino acids are added.</p> 		

(57) 要約

腎機能不全疾患治療に用いる腹膜透析法に使用され回収された腹膜透析液の再生方法、そのための処理装置及び付属器具である。

患者自身の血漿蛋白を膠質浸透圧剤として用いる腹膜透析液を循環再使用するために、腹膜透析排出液を衛生的に回収し、血漿蛋白を変性させずに尿毒症起因物質を除去すると共に浸透圧を高め、生理的に有効且つ安全な腹膜透析液として次の如き方法で再生することができる。

阻止分画分子量が或る適切な値を持つ半透膜を用いて、回収腹膜透析液をその中に含有している血漿蛋白が変性しない程度に濃縮した後、生理的に有効な電解質溶液により希釈する操作を繰り返し、尿毒症起因物質を濾し出すと共に余剰水分も除去することにより透析液の浸透圧を高め、必要に応じ電解質やアミノ酸等の有用成分を添加する。

また上記方法を適用するための装置、及びその際に使用する付属器具も提供している。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出口のパフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア国ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KR	大韓民国	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LK	スリランカ				

明 細 書

1 腹膜透析液の回収・再生方法並びにそのための処理装置及び付属器具

技術分野

- 本発明は、腎機能不全疾患治療に用いる腹膜透析法に使用され回収された腹膜透析液から尿毒症起因物質を除去し、必要に応じて有用成分を補給し、再使用するための再生処理方法、これに用いる回収・再生処理装置、及びその付属器具に関する。

背景技術

- 腎機能不全疾患治療には血液を体外循環させて浄化する血液透析などの方法、患者自身の腹膜を透析に用いる腹膜透析法、患者の消化管を利用して起因物質の吸着剤の経口投与や注腸等を行う方法等が用いられている。とりわけ腹膜透析法は、腹膜という生体膜を通して多くの物質が常時透析液へ拡散していくので人工の半透膜を用いる透析よりも生理的に優れ、また患者の社会活動が可能であることから広く普及しているが、以下に述べるように未だ改善すべき点も多い。

- 腹膜透析法では、患者の腹腔内に留置したカテーテルを通じて体外より透析液を注入し、一定時間体内に貯留或いは循環させた後、体外へ排出させるという操作を一日一回乃至は数回繰り返している。この治療法に使用する透析液として、従来から電解質の水溶液を用いている。腎機能不全患者は、体内で産生した窒素代謝産物である尿素、クレアチニン（メチルグリコシアミジン）、尿酸などを腎臓を通して尿として排出することができないため、腹膜透析法では前記透析液を患者の腹腔内へ注入し、血液中の前記窒素代謝産物が毛細血管から腹膜を経て透析液へ滲出してきたものを体外へ排出することにより、尿毒症起因物質である窒素代謝産物の体内蓄積を防いでいる。

また腎機能不全患者は、健常者が尿として体外へ排出する水分を排出できないため、余剰の水分を体内に蓄積して溢水状態を呈する。この余剰水

- 1 分を除去する方法として、前記血液透析法では体外へ導き出した血液を加
圧して血液回路の液圧を高めることにより、半透膜を通して水分を透析液
中へ濾し出している。しかし腹膜透析法では、腹膜の血液側即ち体液側を
5 加圧することができないため、腹膜透析法に用いる透析液（以下腹膜透析
液と略称する）にグルコース等の膠質浸透圧剤を添加して透析液の浸透圧
を高め、透析液と体液の浸透圧の差により体液から腹膜を通して水分を透
析液へ移行させている。

ところで、膠質浸透圧剤としてグルコースを添加した腹膜透析液を長期
間使用していると、カロリー源として有用な物質であるグルコースが腹膜
10 を通して患者の体内に吸収され、吸収量が多いので運動不足の透析患者で
は肥満化の傾向が見られるほか、血中トリグリセライド濃度上昇により高
脂血症を呈して動脈硬化の原因となり、また糖尿病を併発している患者で
は血糖値上昇により糖尿病の症状が悪化する等の問題がある。

この問題を回避するため、グルコースに代わる膠質浸透圧剤として、従
15 来、少糖類、多糖類分解物、アミノ酸、蛋白質分解物等が提案されてい
る。しかし少糖類（オリゴ糖）や多糖類分解物は血中マルトース濃度上昇
をもたらすという欠点があり、アミノ酸は前記水分除去のコストが高く、
糖類とアミノ酸を併用すると褐変反応を起こすという問題があり、またゼ
ラチンなどの蛋白質分解物はアレルギーの問題が指摘されている。最も生
20 理的に自然で安全な蛋白質はアルブミン等の血漿蛋白であり、これを浸透
圧剤として利用できれば理想的であるが、もし腹膜透析液交換の都度患者
の血液を採血して血漿蛋白を使用するとなれば精製経費が嵩み、また貧血
等の問題を生じる恐れがある。

一方、腹腔中の腹水には血漿や細胞内液とほぼ同濃度の血漿蛋白が含ま
25 れていることが知られている。そして腎不全以外の疾患で体内溢水状態を
生じる肝臓、脾臓、産婦人科系臓器の疾患では、腹腔内に腹水としてこの
体内余剰水分が留まる症状が見られる。従来この症状の対症療法として、
腹腔内からカテーテル等を用いて腹水を体外へ排出させ、半透膜を用いて
水分を濾し出して腹水を濃縮した後、静脈を経て体内へ戻す方法が実施さ

- 1 れており、また濃縮腹水を直接に腹腔へ戻した場合に体内の余剰水分が腹膜を通して腹腔内へ滲出する現象が報告されている。但し、腎不全疾患のように腹水に尿毒症起因物質が含有されている場合の対策に関する考慮がなされたことはない。
- 5 本発明は、膠質浸透圧剤としてグルコース等を使用する従来の腹膜透析法が抱えている前記のような生理学的、医学的、工業的欠点を克服して、患者自身の血漿蛋白を膠質浸透圧剤として利用して、最も患者の生理的負担の軽い腹膜透析法を確立することを目的とするものである。具体的な課題は、患者自身の血漿蛋白を膠質浸透圧剤として用いる腹膜透析液を循環
- 10 して再使用できるようにすることであり、そのために、腹膜透析排出液を衛生的に回収し、血漿蛋白を変性させずに尿毒症起因物質を除去すると共に浸透圧を高め、生理的に有効且つ安全な腹膜透析液として再生する方法、そのための装置、並びにこれに使用する付属器具の提供を課題とするものである。

15

発明の開示

(腹膜透析液の回収・再生方法)

- 本発明の方法は、阻止分画分子量が或る適切な値に該当する半透膜を用いて、回収された腹膜透析液をその中に含有している血漿蛋白が変性しない程度に濃縮した後、生理的に有効な液体により希釈するという一連の操作を繰り返すことによって、尿毒症起因物質を透析液から濾し出し、同時に余剰水分も除去することにより透析液の浸透圧を高め、濃縮中に濾液と共に失われる電解質等の有用成分を必要に応じて補給し、再び使用できる透析液として再生する方法である。

- 25 (腹膜透析液の回収・再生装置)

本発明の装置は、腹腔内で透析が行われた後の腹膜透析液を体外へ排出させる新規なカテーテル、上記の濃縮と希釈を行うための各単位機器、及び再生された腹膜透析液を再び腹腔内へ注入する新規なカテーテルを主要部とする腹膜透析液の回収・再生装置である。

1 (上記回収・再生方法及び装置のための付属器具)

本発明の付属器具は、上記の方法及び装置に使用できる新規なカテーテルである。即ちカテーテルが人体内に入る部分の排出専用流路と注入専用流路とを一本化して構成した新規なもの、及びカテーテルが腹壁層内に留る部分を一本化すると共に腹腔内に留る部分を夫々排出専用流路と注入専用流路とに別けて透析液の腹腔内循環を助長するように構成した新規なもの、更にはカテーテルの排出専用流路に逆流防止手段を設け且つ注入専用流路に細菌侵入防止手段を設けた新規なカテーテルである。

5 (半透膜)

10 本発明の方法では、尿毒症起因物質の除去と余剰水分の除去を同時に行う手段として、物質を分子量の大きさに従って適切に濾別する性能（分画性能）を持つ半透膜を使用して不要成分を濾し出す濃縮法を採用する。半透膜の分画性能は阻止分画分子量で表示される。

尿毒症起因物質である尿素、クレアチニン、尿酸等は分子量が高々200未満の低分子化合物であり、一方、有用な血漿蛋白である血清アルブミンは分子量が68,000の高分子化合物であるから、両者を分ける濃縮ユニット（11及び15）に使用する半透膜の阻止分画分子量はこの中間で低分子側近くにあれば良く、500以上且つ低分子血漿蛋白の損失を生じない3万以下の範囲が良い。もし透析患者に中分子量（500-5,000）の尿毒症起因物質が多く認められる場合には阻止分画分子量として5,000以上3万以下、また患者にアミロイドーシスの症状が顕著であれば起因物質である β_2 ミクログロブリン（分子量11,000）を除くため阻止分画分子量として15,000以上3万以下の半透膜を用いることが好ましい。

25 (濃縮工程)

このような半透膜を使用して1回の濃縮で除去される尿毒症起因物質の除去率を $r\%$ 、回収透析液の容積濃縮倍率を c 倍とすると、次ぎの数式が成り立つ。

[数式1] $100(1 - 1/c) = r$

- 1 1回の濃縮倍率 c を大きくするほど除去率 r が大きくなることを数式1は示しているが、濃縮が進むに従って濃縮速度が低下し、更に濃縮を進めると血漿蛋白が再溶解困難になるので、(a) 1回の濃縮倍率は1.5倍以上で且つ溶質が再度溶解困難な含水率に至らない範囲内で濃縮を行う。
- 5 (希釈工程)
- このようにして得た濃縮透析液に対して、(b) その体積の0.5倍量以上の範囲の電解質水溶液を加えて希釈する。希釈に用いる電解質溶液の下限液量は、もし0.5倍以下では次の濃縮工程における尿毒症起因物質の除去率が高くなり、除去効率が上がらないからである。また上限液量が1,000リットルを超えると、患者の自宅で使用する再生装置内に設ける再生腹膜透析液貯槽(20)が過大になる。上記の濃縮工程と希釈工程を更に1回以上繰り返し、腹膜透析排出液中の尿毒症原因物質の含有量が元の $1/10$ 以下、好ましくは $1/25$ 以下となるまで減少させることが望ましい。
- 15 希釈に用いる無菌または滅菌電解質溶液は、表2に代表的なものを記したが、従来から透析に用いられているものが使用できる。例えば塩化ナトリウムを主成分とし、これに塩化カルシウム、塩化マグネシウム或いは乳酸塩、重炭酸塩などを加えて水溶液とした電解質溶液を用いることができる。また一部の希釈工程で電解質溶液に替えて滅菌水を用いることも本発明の方法に含まれる。
- 20 濃縮工程と希釈工程を繰り返した後、再生腹膜透析液の各電解質成分濃度を所定の水準に調整するため、最終回の希釈工程において濃厚電解質成分液を添加して、再生された腹膜透析液の容積が最初に体外へ排出され回収された回収腹膜透析液の容積を超えない範囲に調節する。
- 25 (濾過部)
- 回収した腹膜透析排出液中には、血漿成分の凝固因子が析出したフィブリンや稀に細胞が含まれていることがあるので、これら固体の懸濁物を除去するフィルターとして濾過部(6)を使用する。
- (吸着部)

1 更に、血漿成分中の分子量が10万-150万の各種グロブリンの中に
関節リュウマチ、重症筋無力症、全身性ループス等の疾患の起因物質と見
られている自己免疫抗体、補体、リボ蛋白が存在することがあり、回収・
再生工程中に蓄積される虞れがある。もしこれらの有害物質が高濃度で再
5 生腹膜透析液中に含まれ、腹腔内で腹膜と接すると、体内より排出され難
くなる。従ってこれらの高分子分画成分を除去するために、回収腹膜透析
液が上記発明の最初の濃縮工程に入る前に、(d)回収腹膜透析液の成分
の一部分を吸着剤により除去する吸着工程(8)を設ける。または阻止分
画分子量10万-100万の半透膜(7)を用いて濾別しても良い。

10 具体的な吸着剤としては、例えばメチルメタクリレート・ジビニルベン
ゼン共重合体、エポキシ化セルロースのゲル、アスバルチルフェニルアラ
ニンメチルエステルの固定化物、スチレン・ジビニルベンゼン共重合体の
多孔質体などを用いることができる。

(蛋白質の補充)

15 腹膜透析法では、除水用の高浸透圧腹膜透析液を腹腔内に注入するサイ
クルの他に一日数回のサイクルで低濃度のグルコース電解質混合溶液を用
いて透析を行う。各サイクルの排出液中には血漿蛋白が腹膜より滲出して
含有される。これら蛋白の回収・再生率が高ければ自己完結的に補給可能
であるが、前記有害なグロブリン成分の除去が必要な患者の場合などのよ
20 うに蛋白の不足が生じる場合は、アミノ酸、或はアルブミンまたは蛋白質
分解物中のオリゴマー分画成分などを補充することが好ましい。

(カテーテル、その他付属器具)

25 次ぎに図1に例示した本発明の装置では、本発明者が先に特許出願した
新規なカテーテルまたは本発明の請求項8乃至9記載のものを腹膜透析液
排出専用カテーテル(2)及び再生透析液注入専用カテーテル(3)とし
て使用する。その詳細については後記する付属器具の発明の項で述べる。
なお、前記回収・再生方法の本発明を実施する場合は、公知のカテーテル
2本を使用することもできる。

本発明に用いる腹膜透析液回収・再生装置は、前記排出専用カテーテル

- 1 のコネクタに直接、または所望により逆流防止弁（３３）、無菌フィルター（３４）や送液ポンプ（２６）などを介して、軟質塩化ビニル製チューブ等の導管により接続する。

（濃縮ユニット）

- 5 濃縮ユニット（１１、１５）の形式は公知のものが使用でき、半透膜を中空糸状、積層状等に形成して膜の内側或は外側に該回収腹膜透析液を流し、加圧下に該回収腹膜透析液を濾別して、余剰水分に尿毒症起因物質を含む濾液を廃棄するように構成している限り特に構成上の制限はない。

- 10 濃縮ユニット（１１、１５）に使用する半透膜は、合成高分子膜、或は動物の臓器から製作した膜など、公知のすべての半透膜が使用できる。

（電解質液補給ユニット）

- 15 本発明の装置に用いる電解質液補給ユニット（１３、１７）は、上記濃縮ユニット（１１、１５）の出口導管或は濃縮液貯槽（１２、１６）へ電解質溶液を添加できるように接続する。添加の方法は重力により、或いは小型ポンプ等を用いて行う。電解質液補給ユニット（１３、１７）の形式は、流量調節弁を付けた軟質塩化ビニル製バッグなど公知のものを使用することができ、材質が電解質溶液を変質させないものである限り特に構成上の制限はない。

- 20 上記のように濃縮ユニット（１１）と電解質液補給ユニット（１３）とを接続したものを１組として、必要に応じて更に１組（１５、１７）乃至複数組を直列に連結したものを本発明の再生処理部として用いる。または１組のユニットの出口導管を送液ポンプを介してユニットの入口へ還流させ、三方弁等で外部と遮断した後、ポンプにより回収腹膜透析液を必要な回数だけ循環するように構成したものを本発明の再生処理部として用いても良い。

25 再生処理部の出口は再生腹膜透析液貯槽（２０）へ接続し、該貯槽（２０）の出口を送液ポンプ（２６）などを介して、軟質塩化ビニル製チューブ等の導管により再生透析液注入専用カテーテル（３）のコネクタに接続する。

1 (濾過工程)

また請求項6記載のように、最初の濃縮ユニット(11)の上流側に、体外へ排出された腹膜透析液中のフィブリン等の凝集固形分を除去する役割を持つ最大孔径100nm未満の半透膜で構成する濾過部(6)、及び
5 前記の大分子量グロブリン分画を除くための阻止分画分子量10万乃至100万の半透膜よりなる濾過部(7)を必要に応じて設ける。

(自動化システム)

請求項8記載の本発明は、(g)回収腹膜透析液の再生工程の自動化システム及び(f)腹膜透析液の人体への注入と人体からの排出を自動的に
10 作動させるシステムを上記回収・再生装置に付加してなる医療装置の発明である。

システム(f)は、例えば夜間就寝前にサイクラーと接続した排出専用カテーテルを通じて日中腹腔内に貯留した腹膜透析液を体外へ排出し、回収し、再生透析液を注入し、数時間後に排出、新鮮透析液注入というように、
15 予めコンピューター(40)に組み込まれたプログラムの指令またはホストコンピューター(41)からのプログラム変更指令に従って弁の開閉とポンプの作動を自動灌流装置(以下、サイクラーと略称する。)に自動的に行わせる機能を備えている。再生処理を行って浸透圧を高めた高浸透圧腹膜透析液は、患者が日常生活をするべき時間帯に用いることも、夜
20 間にサイクラーを使用している時間帯に用いることもできる。

システム(g)は、回収した腹膜透析排出液を一旦回収腹膜透析液貯槽(9)へ貯えた後、日中に患者が回収・再生装置との接続を外して日常活動を行っている間に、ホストコンピューター(41)の指令によりコンピューター(40)、コントローラー(42)を通じて濃縮、希釈及び濃度
25 調整の操作を自動的に行う機能を備えている。

(カテーテル)

次に上記方法及び装置の発明に用いる付属器具即ち新規なカテーテルの発明について説明する。図2に例示した本発明のカテーテルは、上記排出専用カテーテル(2)及び注入専用カテーテル(3)に替えて用いるも

- 1 ので、少なくともカテーテルが人体内に入る部分の排出専用流路と注入専用流路とを一本化して構成することによりカテーテル出口部感染或はトンネル感染を軽減しようとするものである。具体的な構成は、1本の同心円筒状二重管（29）の内管または外管の片方を排出専用流路（37）、他
5 方を注入専用流路（38）として用いるように導管及び必要に応じて逆流防止弁（33）や無菌フィルター（34）、雄型コネクター、雌型コネクターを取り付けたものである。

- 図3に例示した本発明のカテーテルは、人体と機器との接点を一本化すると共に、腹腔内での腹膜透析液の循環を助長しようとするものである。
- 10 具体的な構成は、カテーテルが患者の腹壁層内に留置される部位（30）を1本の短い円筒の内部が隔壁によって軸方向に延びた2個の半割り状の空洞に区画されるように構成したものであり、これに夫々腹腔内に留置する排出専用流路（35）となるパイプと体外へ露出する排出専用流路（35）となるパイプを接続し、また夫々腹腔内に留置する注入専用流路（36）となるパイプと体外へ露出する注入専用流路（36）となるパイプを
15 接続したものである。

（その他付属器具）

- また上記方法の発明及び装置の発明に用いる公知のカテーテル並びに上記の新規カテーテルの体外露出部分に関して請求項11に記載する本発明
20 では、腹膜透析が安全且つ円滑に行われるように、カテーテルの排出専用流路（37）に逆流防止弁（33）を設け、且つ注入専用流路（38）から細菌が体内に入り腹膜炎等を起こすことを防止するための無菌フィルターの役割をもつ最大孔径50nm未満の半透膜により構成する濾過部（34）を接合する。この半透膜は中空形状のものをを用いると濾過面積が大きく、透過量が多くなり好ましい。この濾過部は使用一箇月乃至数箇月ごとに1回の割合で、患者が病院の診察を受ける際などに交換する。

（本発明による再生透析液と従来法の新鮮透析液との使い分け）

患者は、まず本発明の回収・再生装置を自宅に設置し、最初に従来のグルコース含有腹膜透析液（新鮮透析液）の使用を数週間続け、毎回の腹膜

- 1 透析排出液をこの装置で濃縮し、再生し、この再生腹膜透析液の蛋白質の濃度が血中の蛋白質濃度（ $6-8 \text{ g/dl}$ ）を上回るものが十分な液量（ $2-8 \text{ リットル}$ ）用意できた後、腹膜透析に再使用し始める。その後は毎日、腹腔内へ滲出して来る血漿蛋白質（約 9 g/l 以上）に依り、特別な合併症例が有る場合を除くと、少量のアミノ酸補給のみで膠質浸透圧剤の物質収支を維持し、本発明の回収・再生方法の使用を継続することができる。

（従来技術による新鮮透析液の使用例）

- 従来、膠質浸透圧剤としてグルコース（デキストロース即ちD-ブドウ糖一水化物）を含む透析液を用いて腹膜透析を行っている場合の代表的な液組成、浸透圧、除水量、体内吸収カロリーを表1に記す。この透析液の典型的な使用例としては、或るケースでは一日当りデキストロース濃度 1.5%液を3回及び4.25%液1回で計4回、また別のケースでは 1.5%液を2回及び2.5%液2回で計4回使用している。これにより 15 健常者の尿量に相当する1-2リットル/日の除水を行っている。

本発明の再生方法を適用する場合も、1.5%液は従来と同様に使用して差し支えない。本発明の再生方法による再生腹膜透析液は、上記2.5%液1回及び4.25%液1回の使用に替えて用いることを標準とする。

[表1]

20	デキスト	浸透圧	3時間の	体内吸収
	ロース	mOsm	除水量	kcal /
	濃度 %	/l	ml	2l 透析液
25	1.5	346	150	80
	2.5	396	320	140
	4.25	485	900	280

1 図面の簡単な説明

第1図は本発明の腹膜透析液再生装置を例示する系統図であり、第2図は本発明のカテーテルの構造を例示する断面図である。また、第3図は本発明の別のカテーテルの構造を例示する外観図である。

5 更に、第4図は本発明の回収・再生装置にコントローラーを組み込み遠隔制御用ホストコンピューターに接続してなる医療装置を例示する系統図である。

次に、図中に用いられた符号の説明を記載する。

- 1 . . . 腹腔
- 10 2 . . . 腹膜透析液排出専用カテーテル
- 3 . . . 腹膜透析液注入専用カテーテル
- 4 . . . コネクター
- 5 . . . ポンプ
- 6 . . . 濾過部 (1)
- 15 7 . . . 濾過部 (2)
- 8 . . . 吸着ユニット (1)
- 9 . . . 回収腹膜透析液貯槽
- 10 . . . ポンプ
- 11 . . . 濃縮ユニット (1)
- 20 12 . . . 濃縮液貯槽 (1)
- 13 . . . 電解質液補給ユニット (1)
- 14 . . . ポンプ
- 15 . . . 濃縮ユニット (2)
- 16 . . . 濃縮液貯槽 (3)
- 25 17 . . . 電解質液補給ユニット (2)
- 18 . . . ポンプ
- 19 . . . 吸着ユニット (2)
- 20 . . . 再生腹膜透析液貯槽
- 20 a . . . 同弁

- 1 2 1 . . アミノ酸液供給ユニット
- 2 2 . . 濃厚電解質成分液供給ユニット (1)
- 2 3 . . 濃厚電解質成分液供給ユニット (2)
- 2 4 . . 新鮮透析液容器 (1)
- 5 2 4 a . 同弁
- 2 5 . . 新鮮透析液容器 (2)
- 2 5 a . 同弁
- 2 6 . . ポンプ
- 2 7 . . コネクター
- 10 2 8 . . コントローラー
- 2 9 . . 同心円筒状二重管カテーテル
- 3 0 . . 腹壁層内留置部位
- 3 1 . . 腹腔内留置部位
- 3 2 . . 体外露出部位
- 15 3 3 . . 逆流防止弁
- 3 4 . . 無菌フィルター
- 3 5 . . 排出専用流路
- 3 6 . . 注入専用流路
- 3 7 . . 排出専用流路
- 20 3 8 . . 注入専用流路
- 3 9 . . ポンプ
- 4 0 . . コンピューター
- 4 1 . . ホストコンピューター
- 4 2 . . コントローラー
- 25 4 3 . . 腹壁層
- 4 4 . . 計測器

1 発明を実施するための最良の形態

本発明の方法で用いる再生透析液の組成例、本発明を実施する装置の操作例を以下に説明する。

(再生透析液の電解質組成)

- 5 本発明の方法で得るべき再生高浸透圧透析液の無機電解質組成は、透析患者の高磷血症、高Ca血症、高Mg血症、アシドーシス、アルカローシス等によって僅かに異なるが、次に記した表2に示す従来のCAPD（持続性自己管理腹膜透析）の透析液組成に準じた組成で差し支えない。

[表2]

10	市販透析液	Na ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	乳酸
	ダイアニール	132	3.5	1.5	102	35
	PD-1					
15	PD-2	132	3.5	0.5	96	40
	PD-4	132	2.5	0.5	95	40
	ベリセート	132	4.0	1.0	102	35
	ベリセート	132	2.3	1.0	98.3	37
	LCa					
20	ベリトリック	135	4.0	1.5	105.5	35
	ガンプロソル	132	3.5	0.5	96	40
	ガンプロソル	132	2.0	0.5	94.5	40
	SGK					
25	TCD	135	2.5	0.5	98	40

(単位: meq/l)

(再生透析液の浸透圧)

通常、血液は蛋白質濃度が6-8g/dlで、膠質浸透圧が290mO

- 1 sm/l 近辺の水準であるので、除水用の再生高浸透圧透析液は少なくとも蛋白質が 8 g/dl 以上、好ましくは 10 g/dl 以上飽和溶解度以下の範囲に調製して使用する。これに必要な応じてアミノ酸を添加する。

- また、再生高浸透圧透析液の浸透圧の水準としては 300 - 500 mOsm/l の範囲に調整する。

(再生腹膜透析液の使い分け)

上記再生透析液は、浸透圧の水準により日中貯留用か夜間サイクル用かに使い分けをし、一日当りの使用回数即ち各貯留時間の配分も使い分けする。次に使い分けの代表例を記す。

10

(ケース1)	貯留時間	透析液浸透圧 mOsm/l	オートサイクラー の使用
1 日中	14時間	330	不使用
2 夜間	3	400	使用
3 夜間	4	330	使用
4 夜間	3	400	使用

(ケース2)		貯留時間	透析液浸透圧 m O s m / l	オートサイクラー の使用
20	1 日中	5時間	400	不使用
	2 日中	8	350	不使用
	3 夜間	5	400	使用
	4 夜間	6	350	使用

- 25 (回収腹膜透析液の再生操作)

(1) 夜間就寝前に排出専用カテーテル出口コネクターを本発明の回収・再生装置に接続し、濾過部 (6、7) を経て回収腹膜透析液貯槽 (9) へ回収する。一回の回収液量は 2 - 3 リットルである。

(2) 日中、排液バックに腹膜透析液を排出した場合も同様に貯槽 (9)

- 1 に貯蔵する。
- (3) 一日分の総回収量約9-10リットルの排液は、濃縮ユニット(11)で2リットル以下まで濃縮する。濾液約7-8リットルは全量廃棄する。
- 5 (4) これに電解質液補給ユニット(13)から希釈用電解質溶液を8リットル加え、濃縮ユニット(15)で再び2リットル以下まで濃縮する。この操作1回により尿毒症起因物質は回収原液の1/5近くに減少し、もう一回繰り返せば約1/25になる。なお、使用する電解質液量は多段回に少量ずつ用いることにより大幅に節減できる。
- 10 (5) 患者の症状にアミロイドーシスなどの合併症があれば、夫々の場合に適した吸着剤を充填した吸着ユニット(8)を通す。
- (6) 最終回希釈後の貯槽(20)へ必要があればアミノ酸等の添加を行う。
- (7) 更にこの貯槽(20)へ各電解質成分の濃厚液を添加し、電解質濃度
- 15 度を所定の水準に調整する。
- (8) 通常、この再生腹膜透析液貯槽(20)の容量は10リットル以上が望ましい。
- (9) 本発明の装置に開閉弁及びポンプを接続して、オートサイクラー機能を兼備させ、予めプログラムを組み込んだコントローラー(28)の指令により自動的に前記再生透析液或は新鮮透析液の腹腔内への注入・排出を行う。
- 20 (制御システムの使用)
- (10) 最終希釈工程後の再生腹膜透析液貯槽(20)またはその出口流路に液面計、温度計、比重計、浸透圧計、電解質濃度計、電導度計等の計測器(44)を設置し、常時または間欠的に測定結果をコンピューター(40)に記録し、これを専用回線または公衆回線にて、病院或は総合指令センターに設置したホストコンピューター(41)へ伝送し、その指令をコンピューター(40)を経てコントローラー(42)を通じアミノ酸液供給ユニット(21)、濃厚電解質成分液供給ユニット(22、23)に
- 25

- 1 伝達する。これにより、日中患者が日常生活をしている間に、夜間及び翌日使用する透析液が自動的に再生される。

- また、予め医師の処方に従って定められた各透析サイクルの注入及び排出時刻、注入量を指示するプログラムをコンピューター（４０）へ入力し、コントローラー（２８）を通じポンプ（５、２６）及び新鮮透析液容器弁（２４ａ、２５ａ）を制御すると共に、必要に応じてホストコンピューター（４１）からの指令により該プログラムの内容を変更する。
- 5

産業上の利用可能性

- 10 本発明の腹膜透析排出液再生方法及びそのための装置を用いることにより、血漿蛋白を膠質浸透圧剤とする腹膜透析液を繰り返し使用することができる。その結果、従来デキストロス使用に因り発現していた肥満、高脂血症、糖尿病悪化等が回避され、尿毒症起因物質の除去及び余剰水分の除去を順調に行うことができる。

- 15 また、日中患者が日常活動をしている間の透析液交換回数或は透析液の腹腔内貯留量の低減が可能となる。

更に本発明の付属器具により透析液交換時の細菌侵入を防ぎ、腹膜炎の頻発による腹膜透析能低下を防止できる。

- 特に、本発明の回収・再生装置の制御システムを病院或は総合指令センターに設置したホストコンピューターに接続することにより、患者自身が腹膜透析液回収・再生装置を操作する煩わしさの軽減及び社会活動上の困難の軽減に資することができる。
- 20

請求の範囲

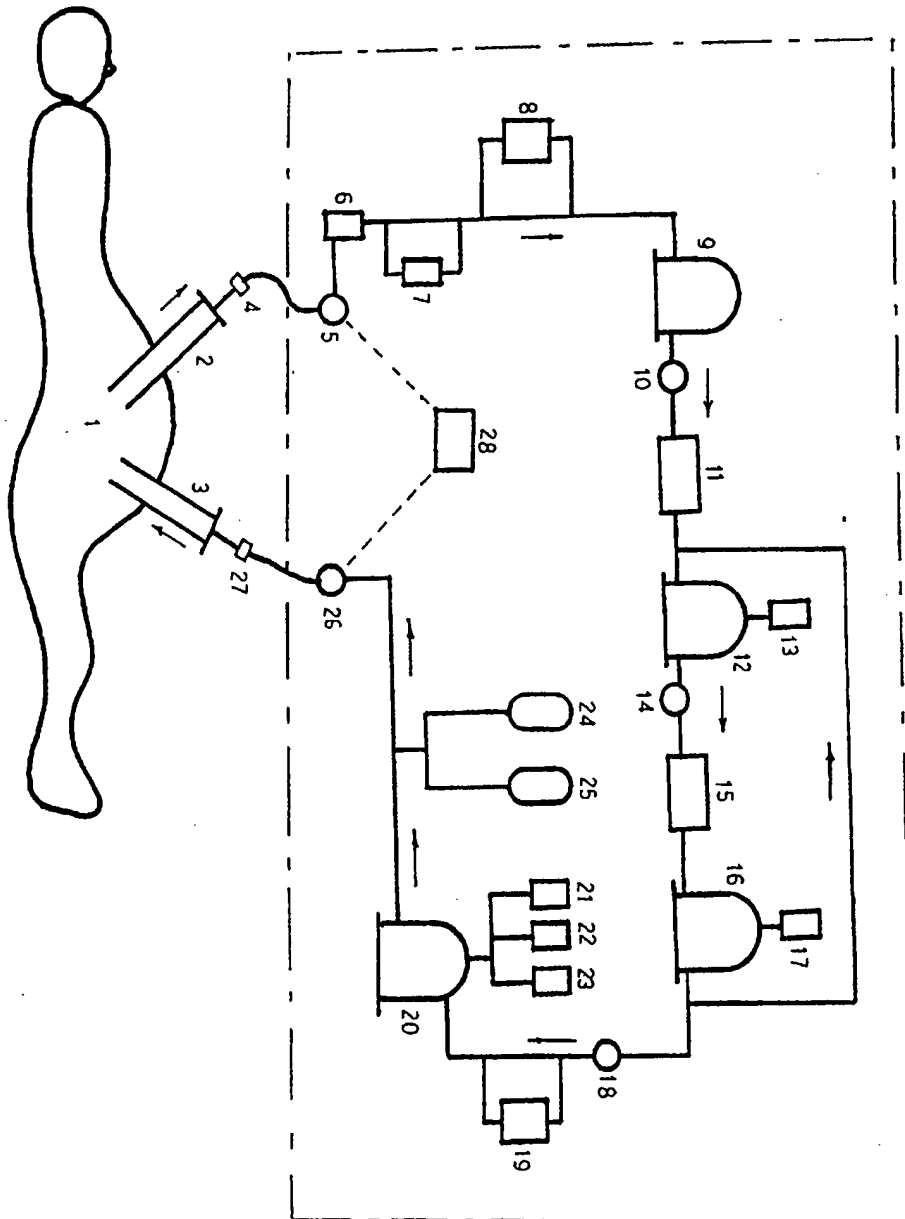
- 1 1. 人体の腹腔内に留置したカテーテルを通じて体外へ排出された回収腹
膜透析液を再生する方法であって、
 - (a) 半透膜を用いて該回収腹膜透析液を容積濃縮倍率1.5倍以上かつ
該液中の有機物成分が再溶解困難となる含水率に至らない範囲内に濃縮す
5 る工程
 - (b) 次いで該濃縮液に対し0.5倍量以上かつ1,000リットル以下
の無菌または滅菌電解質溶液を添加して希釈する工程
を1回乃至複数回実行した後、
 - (c) 最終回の希釈工程において電解質溶液の添加量を調整して、再生さ
10 れた腹膜透析液の液量が体外へ排出された回収腹膜透析液の液量を超えな
い範囲になるように再生腹膜透析液を調製すること、
を特徴とする腹膜透析液の回収・再生方法。
2. 阻止分画分子量が500-30,000である半透膜を使用して (a) 濃縮工程を実行する請求の範囲第1項記載の腹膜透析液の回収・再生
15 方法。
3. 最終回の希釈工程においてアミノ酸、アルブミン或は蛋白質分解物オ
リゴマーのいずれかまたは混合物を添加した後、電解質の濃度を調整する
請求の範囲第1項または第2項記載の腹膜透析液の回収・再生方法。
4. 最初の濃縮工程の前或は／及び最終希釈工程の後に、
20 (d) 回収腹膜透析液の成分の一部分を吸着により除去する工程
を含むことを特徴とする請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の腹
膜透析液の回収・再生方法。
5. 人体腹腔内へ注入された腹膜透析液を直ちに、または一定時間貯留或
いは循環させた後に、体外へ排出させて再生し、再び腹腔内へ注入するた
25 めの装置であって、少なくとも腹膜透析液排出専用カテーテル(2)、回
収腹膜透析液濃縮ユニット(11)及び電解質溶液補給ユニット(13)
がこの順序に単数個または複数個交互に連結された再生処理部、及び再生

- 1 腹膜透析液注入専用カテーテル（３）を含むことを特徴とする腹膜透析液の回収・再生装置。
6. 最初の濃縮ユニット（１１）の前に、最大孔径１００nm未満の半透膜で構成する濾過部（６）及び阻止分画分子量１０万以上１００万未満の
- 5 半透膜よりなる濾過部（８）を設けてなる請求の範囲第５項記載の回収・再生装置。
7. 濃縮ユニット（１１、１５）に阻止分画分子量５００－３０，０００の半透膜を用いてなる請求の範囲第５項または第６項記載の回収・再生装置。
- 15 8. 予め入力した透析サイクルのタイムスケジュール並びに注入液量をホストコンピューター（４１）よりコンピューター（４０）へ指令しコントローラー（２８）により再生腹膜透析液貯槽弁（２０a）及び新鮮透析液容器弁（２４a、２５a）を制御するシステム（f）、及び／または再生腹膜透析液貯槽（２０）またはその出口流路に設置した計測器（４４）の
- 20 測定データをコンピューター（４０）を経てホストコンピューター（４１）へ伝送し、予め処方された腹膜透析液組成に必要な添加液の液量をコンピューター（４０）へ指令しコントローラー（４２）を通じてアミノ酸液供給ユニット（２１）、濃厚電解質成分液供給ユニット（２２、２３）を制御するシステム（g）を付加してなる請求の範囲第５項、第６項または
- 25 第７項記載の腹膜透析液回収・再生装置。
9. 腹膜透析液排出専用カテーテル（２）及び腹膜透析液注入専用カテーテル（３）に替えて請求の範囲第５項、第６項、第７項または第８項記載の回収・再生装置に用いるカテーテルであって、少なくとも該カテーテルが人体内に入る部分の排出専用流路と注入専用流路とを１本の同心円筒状
- 30 二重管に形成してなることを特徴とするカテーテル。
10. 腹膜透析液排出専用カテーテル（２）及び腹膜透析液注入専用カテーテル（３）に替えて請求の範囲第５項、第６項、第７項または第８項記載の装置に用いるカテーテルであって、該カテーテルの腹壁層内留置部位（３０）が１本の円筒の内部を２箇の軸方向空洞により区画して形成さ

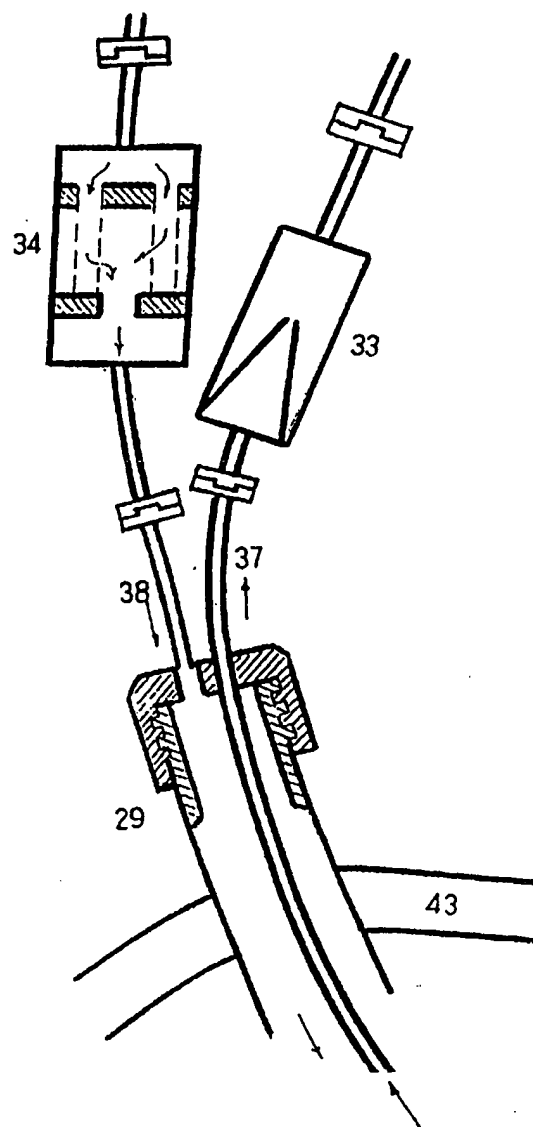
- 1 れ、且つ該カテーテルの腹腔内留置部位（31）及び体外露出部位（32）が2本のチューブに別れて構成されていることを特徴とするカテーテル。
11. カテーテルの排出専用流路の体外露出部位出口付近に逆流防止弁（33）を設け、且つ注入専用流路の体外露出部位入口付近に最大孔径50
- 5 nm未満の半透膜により構成した濾過部（34）を接合してなる請求の範囲第5項、第6項、第7項、第8項または第9項記載のカテーテル。

1/4

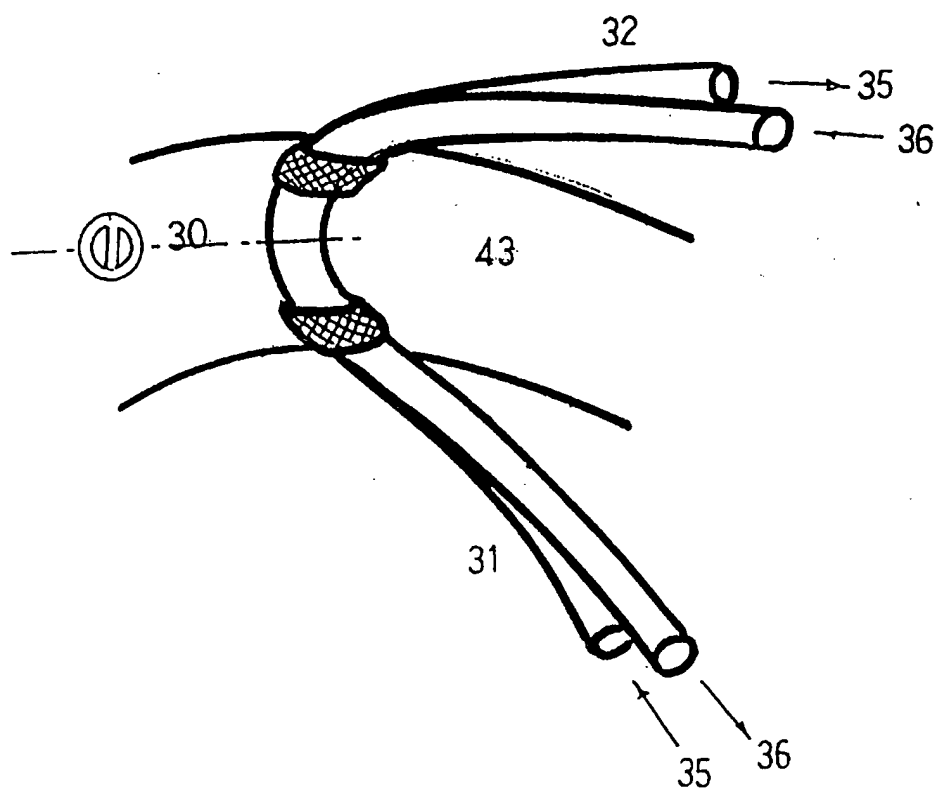
第 1 図



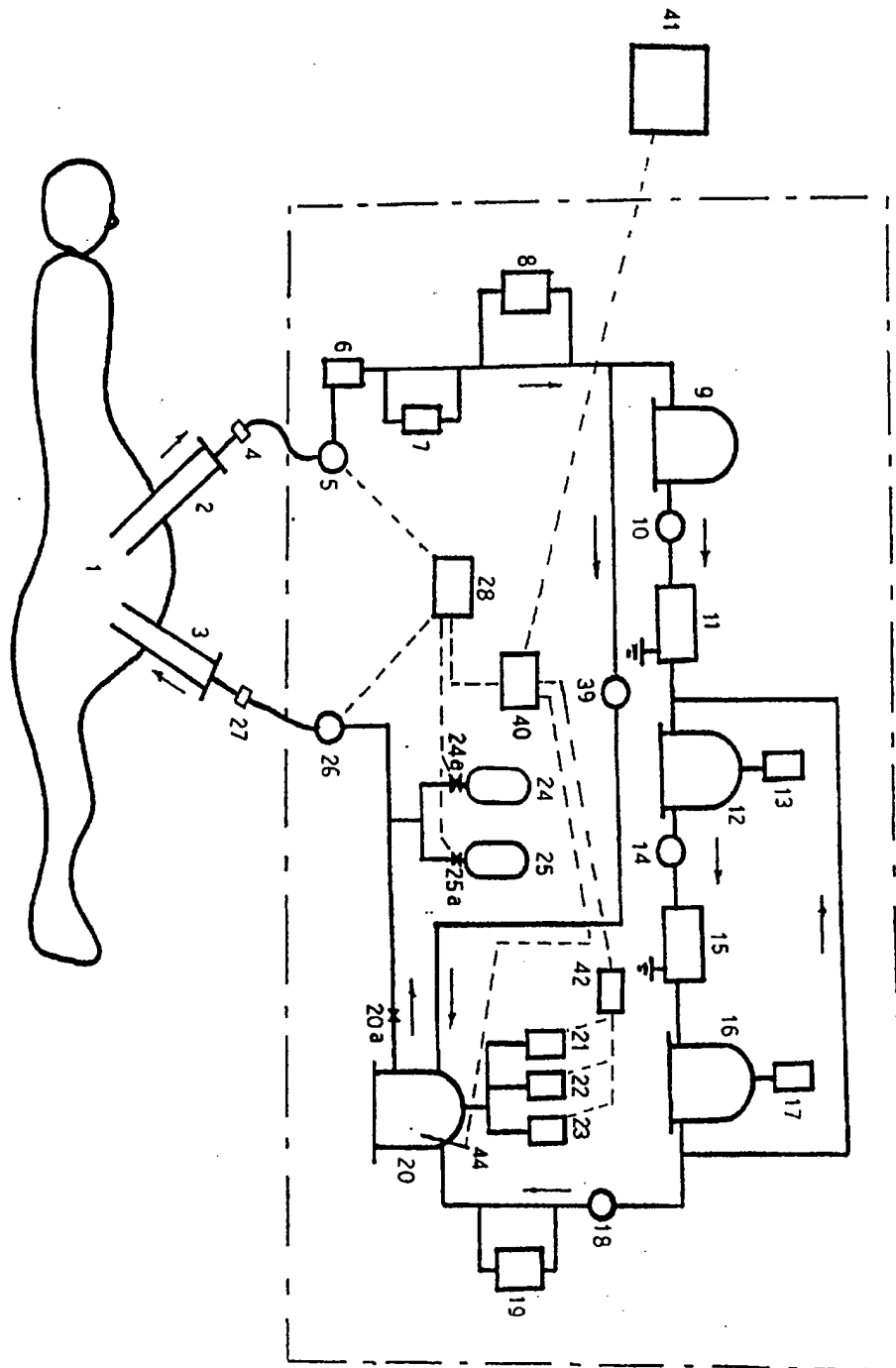
第 2 図



第 3 図



第 4 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61M1/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61M1/28, A61M1/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926 - 1996	Jitsuyo Shinan Toroku
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971 - 1997	Koho 1996 - 1997
Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994 - 1997	

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	JP, 08-337590, A (Terumo Corp.), December 24, 1996 (24. 12. 96), Claim 1 (Family: none)	1 - 7
A	JP, 04-327857, A (Nissho Corp.), November 17, 1992 (17. 11. 92), Claim 1; Fig. 1 (Family: none)	9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 2, 1997 (02. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 17, 1997 (17. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/01950

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61M 1/28

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61M 1/28 A61M 1/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-1997年
 日本国登録実用新案公報 1994-1997年
 日本国実用新案登録公報 1996-1997年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	JP, 08-337590, A (テルモ株式会社), 24. 12月. 1996 (24. 12. 96), 請求項1 (ファミリーなし)	1-7
A	JP, 04-327857, A (株式会社ニッショー), 17. 11月. 1992 (17. 11. 92) 請求項1, 図1 (ファミリーなし)	9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 09. 97

国際調査報告の発送日

17.09.97

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 津野 孝

4C 7720

電話番号 03-3581-1101 内線 3453